

Diabetische Neuropathie: aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie

Die typischen Symptome einer diabetischen Neuropathie, wie Missempfindungen und Schmerzen in den Extremitäten, schränken die Lebensqualität der Betroffenen erheblich ein. Darüber hinaus erhöht die Erkrankung das Risiko für Komplikationen sowie die Mortalität. Leider wird die Neuropathie oft spät erkannt. Aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie erleichtern das Management der Erkrankung in der Praxis. Die Therapie sollte auf 3 Säulen ruhen, und zwar auf der kausalen Behandlung (z. B. Blutzuckereinstellung), der pathogenetisch orientierten Pharmakotherapie (z. B. Benfotiamin, Alpha-Liponsäure) und der symptomatischen Therapie.

Ovidiu Alin Stirban

Etwa jeder dritte Patient mit Diabetes entwickelt eine diabetische Neuropathie. Diese kann das autonome Nervensystem und/oder das somatische Nervensystem betreffen. Beide Formen der diabetischen Neuropathie gehen nicht nur mit einer deutlich verringerten Lebensqualität einher, sondern korrelieren auch mit einem erhöhten Risiko für weitere Komplikationen und einer erhöhten Mortalität. Bei Diabetikern mit kardiovaskulärer, autonomer diabetischer Neuropathie (KAN), deren Kennzeichen unter anderem Ruhetachykardie, reduzierte Herzfrequenzvariabilität und orthostatische Hypotonie sind, ist das Sterberisiko im Vergleich zu Patienten ohne KAN im Verlauf von bis zu 15 Jahren um den Faktor 3,5 erhöht (3). Die distal sensomotorische Polyneuropathie (DSPN), die etwa drei Viertel aller diabetischen Neuropathien ausmacht, kann die Lebensqualität der Betroffenen durch quälende Schmer-

zen und Missempfindungen in den unteren Extremitäten erheblich beeinträchtigen. 13 bis 26 Prozent der Diabetiker leiden unter einer schmerzhaften Form der Erkrankung (3). In bis zu 50 Prozent der Fälle kann die DSPN asymptomatisch verlaufen (4). Aus diesem Grund wird die Diagnose häufig erst mit grosser Verzögerung gestellt. Die DSPN ist von grösster Relevanz, weil sie einen Risikofaktor für ein diabetisches Fussyndrom (DFS) darstellt. In 85 bis 90 Prozent der Fälle ist die Nervenschädigung an der Ätiologie des DFS beteiligt und damit äusserst bedeutsam hinsichtlich der Risiken für Fussulkus und Amputation (3).

Typische Beschwerden im Rahmen der DSPN sind:

- ▲ neuropathische Symptome in den Extremitäten (v. a. in den Füssen, seltener in den Händen) wie einschliessende oder stechende Schmerzen, Kribbeln, «Ameisenlaufen», Brennen, Krämpfe, Kälte- oder Taubheitsgefühl, Schmerzen bei einfacher Berührung zum Beispiel mit der Bettdecke
- ▲ neuropathische Defizite («negative Symptome»), die von Patienten lange Zeit nicht bemerkt werden, wie Abnahme der Warm-/Kalt-, Berührungs- oder Vibrationsempfindung beziehungsweise der Schmerzempfindung.

Trotz der gravierenden Auswirkungen der DSPN auf Lebensqualität, Morbidität und Mortalität bestehen grosse Defizite bei der Diagnostik der DSPN. In der PROTECT-Studie mit 1850 Teilnehmern, darunter 943 Typ-2-, 126 Typ-1- und 781 Nichtdiabetiker, wussten fast 70 Prozent der Teilnehmer an einem Neuropathiescreening, bei denen eine Neuropathie nachgewiesen wurde, zuvor nichts von einer Erkrankung der peripheren Nerven. Selbst von den Befragten, die Schmerzen oder Brennen in den Füssen als Beschwerden angaben, war die Ursache dafür zwei Dritteln nicht bekannt (12).

Rund ein Viertel bis 30 Prozent der Teilnehmer mit nachgewiesener DSPN hatten eine schmerzlose Verlaufsform, rund 15 Prozent eine atypische DSPN mit Schmerzen nur beim Gehen (13). Parästhesien beziehungsweise Taubheitsgefühl an den Füssen waren die häufigsten Symptome. Die Schmer-

MERKSÄTZE

- ▶ Eine diabetische Neuropathie ist bei Diabetikern häufig und besteht oft bereits im Frühstadium der Erkrankung.
- ▶ Zur Früherkennung ist ein regelmässiges Screening erforderlich, das allerdings in der Praxis noch nicht konsequent umgesetzt wird.
- ▶ Um ein Fortschreiten der Nervenschäden zu verhindern und die Symptomatik zu verringern, sollten alle Möglichkeiten der Intervention genutzt werden. Dazu zählen Optimierung der Blutzuckereinstellung, Anleitung zu einem gesunden Lebensstil, Blockade pathogener Stoffwechselwege mit Benfotiamin und/oder Alpha-Liponsäure, Vitaminsubstitution (z. B. Vitamin B₁₂) und adäquate Therapie neuropathischer Schmerzen.
- ▶ Bei der Behandlung von Patienten mit diabetischer Neuropathie besteht derzeit eine Unterversorgung.

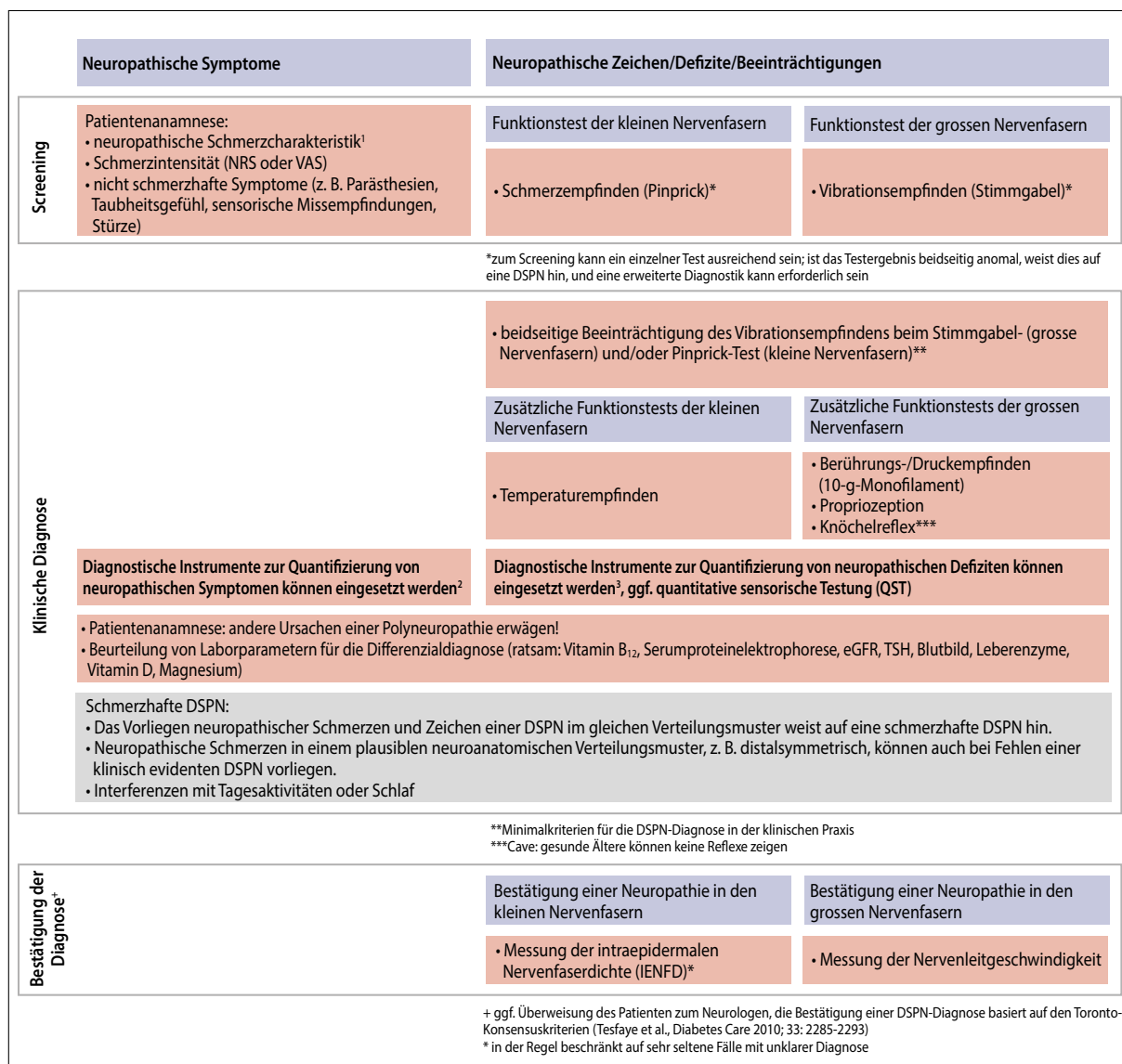


Abbildung 1: DSPN-Screening- und -Diagnosealgorithmus (1: der DN4-Fragebogen [Douleur Neuropathic en 4 Questions] kann zur Beurteilung der neuropathischen Schmerzcharakteristik eingesetzt werden; 2: schliesst Scores wie z. B. den Neuropathie-Symptom-Score [NSS] ein; 3: schliesst Scores wie z. B. den Neuropathie-Disability-Score [NDS] ein; DSPN: distal-sensomotorische Polyneuropathie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NRS: numerische Rating-Skala; VAS: visuelle Analogskala; TSH: thyreoideastimulierendes Hormon)

Kasten:

Risikofaktoren für eine diabetische Neuropathie

- ▲ Diabetesdauer
- ▲ DiabetesEinstellung (Hyperglykämie)
- ▲ arterielle Hypertonie
- ▲ periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- ▲ Mediasklerose vom Typ Mönckeberg
- ▲ diabetische Retino- und Nephropathie
- ▲ Depression
- ▲ viszerale Adipositas
- ▲ Hyperlipidämie
- ▲ Alkohol, Nikotin
- ▲ mangelnde körperliche Aktivität
- ▲ demografische Faktoren (Alter, Körpergrösse, Körpergewicht)

zen nahmen in der Regel mit dem Schweregrad der Neuropathie zu. Daten wie die Ergebnisse des KORA-S-4-Surveys weisen auf eine deutliche Unterversorgung in der Therapie hin: Lediglich 38 Prozent der Personen mit schmerzhafter DSPN erhielten Schmerzmittel und nur 6 Prozent der Teilnehmer mit DSPN eine Pharmakotherapie gegen die Neuropathie (14).

Um das Management der DSPN in der Praxis zu erleichtern, wurde aktuell von 15 internationalen Neuropathieexperten ein Konsensuspapier mit Empfehlungen zum Screening, zur Diagnose und zur Therapie der DSPN veröffentlicht (1). Das Expertengremium weist darauf hin, dass meist sowohl die kleinen als auch die grossen Nervenfasern geschädigt sind. Deshalb sollten bei einem Screening auf DSPN geeignete Tests zur Beurteilung unterschiedlicher Nervenfasertypen eingesetzt werden (Abbildung 1).

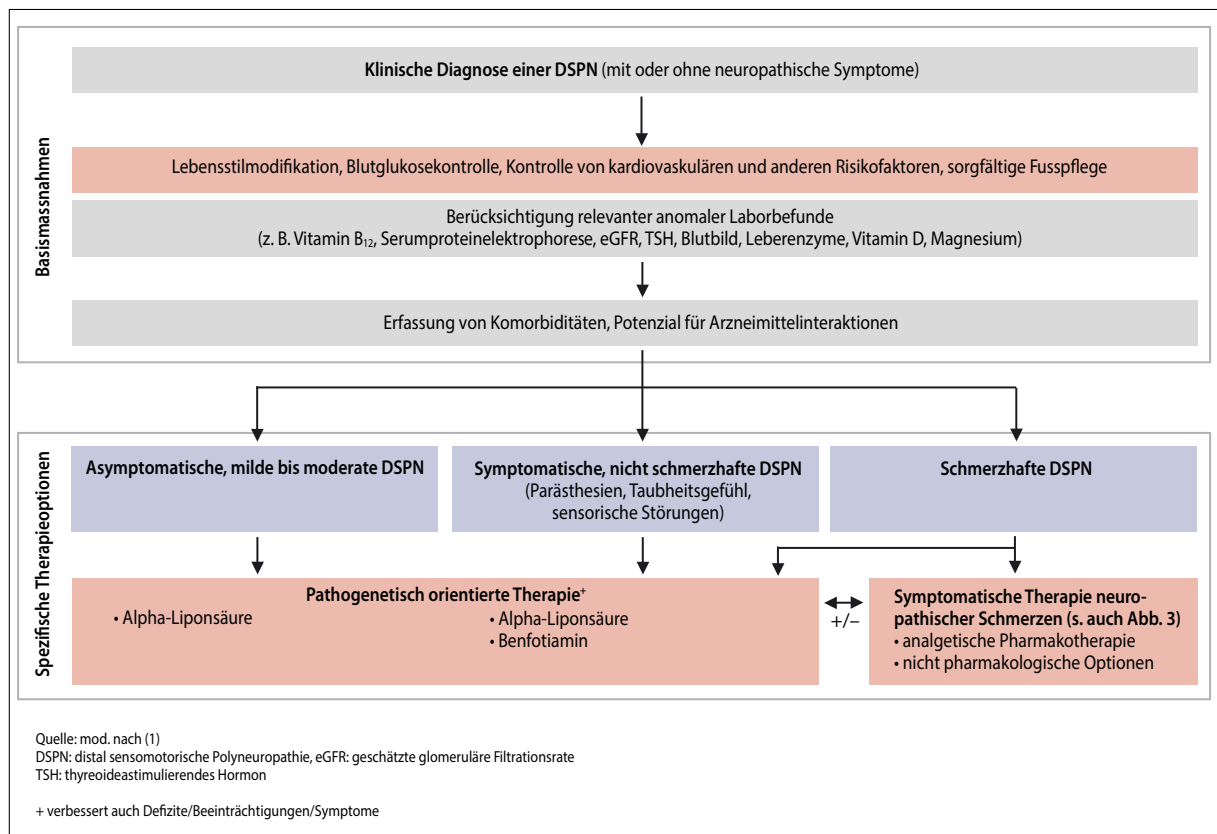


Abbildung 2: Therapiealgorithmus

Screening und Diagnostik

Da eine diabetische Neuropathie keineswegs eine Spätkomplikation des Diabetes mellitus ist (5), sollte das Screening frühzeitig erfolgen. Zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose bestehen bei einigen Typ-2-Diabetes-Patienten schon jahrelang eine Hyperglykämie und/oder eine gestörte Glukosetoleranz. Daher kann eine diabetische Neuropathie bereits zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose präsent sein. In einer Studie wurde bei jeder vierten älteren Person mit Prädiabetes eine diabetische Neuropathie (DSPN) nachgewiesen (6). Insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer gestörten Nüchtern-glukose und Glukosetoleranz ist die Prävalenz einer DSPN und einer KAN erhöht (7).

Von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) wird ein Screening auf eine DSPN und/oder eine KAN bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose und bei Patienten mit Typ-1-Diabetes spätestens 5 Jahre nach Diagnosestellung empfohlen (3).

Zum Screening auf DSPN gehören eine Anamnese, eine Inspektion und eine klinische Untersuchung der Füße, die Erfassung der neuropathischen Symptome und Defizite sowie einfache neurologische Tests (Abbildung 1). Als einfaches Screeningtool zur Erstabklärung neuropathischer Schmerzen wird im Konsensuspapier der DN4-Fragebogen (Douleur Neuropathique en 4 Questions) empfohlen (1). Neuropathische Schmerzen nehmen typischerweise während der Nacht zu und können sowohl den Schlaf als auch die Tagesaktivitäten beeinträchtigen. Zur Beurteilung der Intensität neuropathischer Schmerzen kann die numerische 11-Punkt-Likert-Skala oder eine visuelle Analogskala eingesetzt werden. Generell ist die Anwendung validierter Neuropathiescores

und -fragebögen wichtig, um neuropathische Symptome und Defizite zu erfassen und zu bewerten.

Als Minimalkriterium für die Diagnose einer DSPN in der klinischen Praxis einigte sich die Expertengruppe auf den Nachweis einer beidseitigen Verschlechterung des Vibrationsempfindens der unteren Extremitäten, zum Beispiel beurteilt mit der Rydel-Seiffer-Stimmgabel (grosse Nervenfasern), und/oder des Schmerzempfindens (kleine Nervenfasern). Empfohlen wird die Messung des Vibrationsempfindens dorsal auf der Grosszehe. Dabei sollten altersabhängige Grenzwerte berücksichtigt werden (1).

Für die Beurteilung des Druck- und des Berührungsempfindens wird ein Test mit dem 10-g-Monofilament empfohlen, alternativ kann zum Beispiel ein Q-Tip verwendet werden. Ein auffälliger Test auf dem Rücken der Grosszehe liefert Hinweise für eine DSPN, ein auffälliges Ergebnis an der Fusssohle weist zudem auf ein erhöhtes Risiko für eine Fussulzeration hin.

Zur Beurteilung der Funktion der kleinen Nervenfasern werden primär Testungen des Schmerzempfindens des Fusses (mit NeurotipsTM/Neuropen[®], Pinprick oder Ähnlichem) sowie des Temperaturempfindens (mit Tip Therm[®], einer kalten Stimmgabel oder Ähnlichem) empfohlen. Wer über entsprechende Geräte verfügt, kann zusätzlich zur Beurteilung der autonomen Nervenfunktion die Schweißproduktion oder die elektrochemische Leitfähigkeit der Haut messen (1). Zur Erfassung einer KAN sind laut Praxisempfehlungen der DDG mindestens 2 autonome Reflextests erforderlich, und zwar der Herzfrequenzvariabilitätstest sowie der Orthostasetest (3). Bei allen Patienten mit pathologischen Testergebnissen, auffälligen anamnestischen Befunden oder klinischen Sympto-

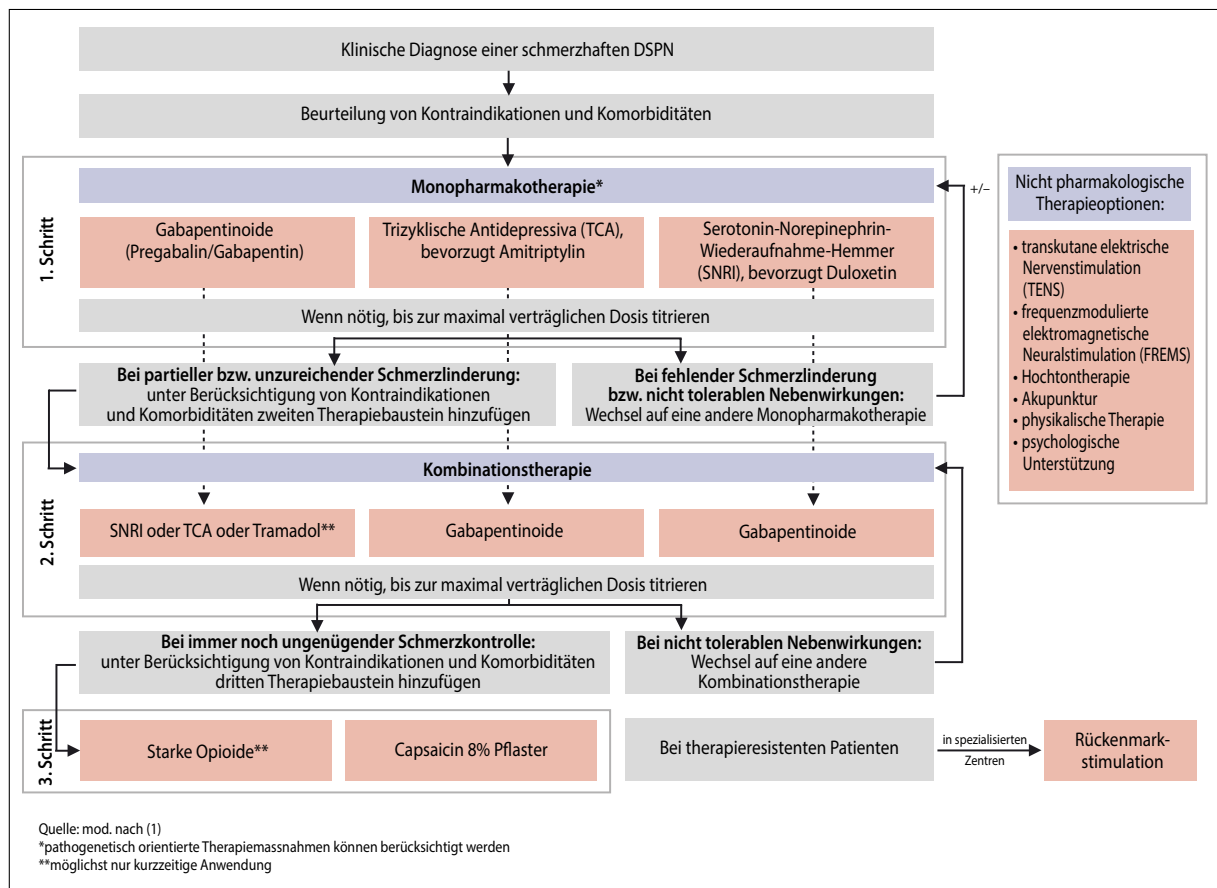


Abbildung 3: Algorithmus Schmerztherapie

men werden weiterführende Untersuchungen empfohlen (3). Ergibt sich kein Verdacht auf eine Neuropathie, sollte das Screening 1-mal jährlich wiederholt werden.

Differenzialdiagnosen

Die diabetische Neuropathie ist eine Ausschlussdiagnose, da es sich um eine Schädigung der peripheren Nerven handelt, die infolge eines Diabetes mellitus ohne andere Ursachen auftritt (3). Aber nicht jede Neuropathie bei Diabetespatienten ist zwingend eine diabetische Neuropathie. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen aus Sicht der Allgemeinmediziner sind laut Expertenkonsens Neuropathien aufgrund von Alkoholabusus, Urämie, Hypothyreose, Paraproteinämie, monoklonaler Gammopathie, neurotoxischer Medikation, Vitamin-B₁₂-Mangel, peripherer arterieller Erkrankung, Krebs sowie entzündlicher und infektiöser Erkrankungen (1).

Bei vielen Diabetikern mit Nervenfunktionsstörungen liegt eine gemischte Pathogenese vor, zum Beispiel die Kombination einer diabetischen Neuropathie

1. mit einer alkoholischen Neuropathie (Alkoholanamnese immer erheben!)
2. mit einem Vitamin-B₁₂-Mangel, vor allem unter Therapie mit Metformin oder einem Protonenpumpenhemmer (Vitamin-B₁₂-Spiegel oder Holotranscobalamin bestimmen lassen) (8)
3. mit einem Vitamin-B₁-Mangel, der bei Diabetespatienten aufgrund der erhöhten Ausscheidung von Vitamin B₁ im Urin ebenfalls häufig ist (9) (ein Defizit fördert Nervenschäden und Störungen im Glukosemetabolismus, die

wiederum die Bildung gefässschädigender Abbauprodukte wie AGE [advanced glycation end products] forcieren [10]).

In einer retrospektiven Studie mit 103 Diabetikern mit DSPN wurden bei mehr als der Hälfte zusätzliche Neuropathieursachen gefunden, am häufigsten Nieren- und chronische Darm-erkrankungen (11).

Therapie ruht auf 3 Säulen

Die wichtigsten Ziele der Therapie sind die Linderung der oft stark lebensqualitätsmindernden Symptome, die Zurückbildung der Nervenschäden beziehungsweise zumindest das Aufhalten der Progression der Erkrankung sowie die Prävention eines DFS. Da die Pathomechanismen bei einer diabetischen Neuropathie komplex sind, ist eine multifaktorielle Therapie notwendig. Ist die Intervention nicht erfolgreich, schreitet eine DSPN fort. Zu den wichtigsten Risikofaktoren für eine DSPN zählen neben Diabetesdauer die Ausprägung der Hyperglykämie, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie (3)(Kasten). Eine Hyperglykämie führt zu zellschädigenden Prozessen wie oxidativem Stress und Bildung aggressiver AGE, die Folgeerkrankungen verursachen.

Im Konsensus zum Management der DSPN verweisen die Experten auf einen holistischen Ansatz, basierend auf 3 Grundpfeilern (1) (Abbildung 2):

- ▲ Optimierung der Blutzuckerkontrolle, Lebensstilmodifikationen und Kontrolle von kardiovaskulären und anderen Risikofaktoren

- ▲ pathogenetisch orientierte Pharmakotherapie
- ▲ symptomatische Pharmakotherapie im Falle einer schmerzhaften DSPN.

Kausale Therapie

Die kausale Therapie umfasst die optimale Diabetesbehandlung inklusive Lebensstilmodifikation und die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Es gibt einen grossen Konsens, dass sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern die Blutzuckerkontrolle optimiert werden sollte, um einer DSPN vorzubeugen beziehungsweise die Progression einer bereits bestehenden DSPN zu verlangsamen (1). Gute Evidenz dafür gibt es bisher aber nur bei Typ-1-Diabetikern. In der DCCT-Studie wurde durch eine intensivierete Insulintherapie das Auftreten einer DSPN um 69 Prozent ($p = 0,006$) nach 5 Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert (15). Die Progression der DSPN konnte um 57 Prozent gebremst werden.

Bei Typ-2-Diabetikern schützt eine intensivierete Diabetes-therapie nach bisherigen Studien weniger eindeutig vor einer Neuropathie, umso wichtiger scheint eine multifaktorielle Lebensstilintervention zu sein. In der Look-AHEAD-Studie war eine mehrjährige Lebensstilintervention bei Typ-2-Diabetikern mit einer Reduktion neuropathischer Symptome assoziiert (16). In einer weiteren Studie mit Personen mit gestörter Glukosetoleranz und Neuropathie konnte nach 1-jähriger Lebensstilintervention mittels Hautbiopsie eine Zunahme der Nervenfaserdichte nachgewiesen werden (17).

Pathogenetisch orientierte Pharmakotherapie

Ziel ist es, in die multifaktorielle Pathogenese der DSPN einzugreifen und pathogene Stoffwechselwege, die durch Hyperglykämien aktiviert werden – wie die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale und AGE, die Überaktivität der Proteinkinase C, den Polyol- und Hexosaminstoffwechselweg –, zu blockieren. Für die klinische Anwendung stehen in Deutschland das Antioxidans Alpha-Liponsäure (ALA) und das fettlösliche Benfotiamin, ein Vitamin-B₁-Prodrug, zur Verfügung. Beide Substanzen konnten in klinischen Studien Symptome der DSPN verbessern und haben auch in der Langzeittherapie ein gutes Sicherheitsprofil.

Benfotiamin, das zirka 5-fach höher bioverfügbar als herkömmliches Thiamin ist (21), kann den bei Diabetikern häufigen Vitamin-B₁-Mangel ausgleichen und so pathogene Stoffwechselwege hemmen. In einer 6-wöchigen plazebokontrollierten Studie mit 165 Patienten mit DSPN wurde mit hoch dosiertem Benfotiamin (600 mg täglich) in der Per-Protokoll-Analyse der Neuropathie-Symptom-Score signifikant verringert. Die Effekte waren bei hoch dosierter Therapie ausgeprägter als bei einer niedrigeren Dosis (300 mg täglich) und nahmen mit fortschreitender Studiendauer zu (22). Ähnliche Ergebnisse wurden in einer weiteren plazebokontrollierten Studie über 3 Wochen mit insgesamt 40 Diabetikern mit DSPN erzielt, die mit täglich 400 mg Benfotiamin behandelt wurden (23). In einer weiteren Studie mit einer Behandlungszeit von bis zu 12 Monaten (600 mg/Tag über 3 Monate, gefolgt von 300 mg/Tag) wurde eine kontinuierliche Verringerung neuropathischer Symptome beobachtet (24).

Mit ALA, intravenös oder oral verabreicht, können sowohl neurologische Symptome als auch Defizite verbessert werden.

Für eine i.v. Therapie über 3 Wochen wurde dies in einer Metaanalyse mit insgesamt 1258 Personen mit DSPN belegt (18), für die orale Therapie (600 mg, 1200 mg oder 1800 mg/Tag) in einer 5-wöchigen Studie (19). In der Nathan-1-Studie, mit einer Dauer von 4 Jahren die längste Studie bei DSPN, wurde unter oraler Therapie mit 600 mg ALA/Tag im Vergleich zu Plazebo eine signifikante Reduktion von Defiziten nachgewiesen (20).

Die pathogenetisch orientierte Pharmakotherapie, zusätzlich zu Lebensstilinterventionen und einer Optimierung der Blutzuckereinstellung, wird bei Patienten mit asymptomatischer DSPN, mit symptomatischer, nicht schmerzhafter DSPN und bei schmerzhafter DSPN empfohlen und sollte bei Patienten mit ausgeprägten neuropathischen Schmerzen mit einer symptomatischen Behandlung ergänzt werden (*Abbildung 2*) (1, 3, 25).

Symptomatische Schmerzbehandlung

In einzelnen Metaanalysen wurden Medikamente zur Behandlung neuropathischer Schmerzen (Antidepressiva, Antikonvulsiva, Opioide, Capsaicinpflaster) zum Teil unterschiedlich bewertet. Abhängig von der Intensität der Schmerzen und vom individuellen Risikoprofil der Patienten sollte das am besten geeignete Medikament ausgewählt werden. Im Expertenkonsensus werden als Analgetika der ersten Wahl die Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin und die Antidepressiva Duloxetin und Amitriptylin genannt (*Abbildung 3*); als Medikamente der zweiten Wahl werden Tramadol und als Wirkstoffe der dritten Wahl stärkere Opioide empfohlen (1). Zusätzlich können topische Analgetika wie Capsaicinsalbe oder -pflaster (3. Wahl) eingesetzt werden. Herkömmliche Analgetika wie nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) sind für die Behandlung neuropathischer Schmerzen nicht geeignet.

Mit jeder Monotherapie wird laut klinischen Studien nur eine Ansprechrate von maximal 50 Prozent erreicht. Deshalb ist häufig eine Kombination mehrerer Analgetika erforderlich, wobei sorgfältig auf das Risiko für Arzneimittelinteraktionen geachtet werden sollte. Eine ungenügende Wirksamkeit der Schmerztherapie sollte erst nach 2- bis 4-wöchiger Behandlungsdauer in adäquater Dosis festgestellt werden (1). Auch nicht pharmakologische Optionen, wie psychologische Unterstützung, Physiotherapie, transkutane elektrische Nervenstimulation und Akupunktur, sollten laut Empfehlung des Expertengremiums trotz der relativ geringen Evidenzlage in Betracht gezogen werden (*Abbildung 3*).

Mangel ausgleichen

Gedacht werden sollte bei Diabetikern ausserdem an häufige Mangelerscheinungen wie Vitamin-B₁₂- oder Magnesiummangel, die gegebenenfalls ausgeglichen werden sollten. Es gibt Hinweise dafür, dass durch eine Vitamin-B₁₂- beziehungsweise Magnesiumsubstitution Symptome einer DSPN verringert werden können (1). So zeigte sich in einer aktuellen plazebokontrollierten, klinischen Studie, dass bei Typ-2-Diabetes-Patienten mit DSPN und leicht erniedrigten Vitamin-B₁₂-Spiegeln durch eine hoch dosierte orale Vitamin-B₁₂-Supplementation (1000 µg/Tag) die neurophysiologischen Parameter und der Schmerzscore gegenüber der Kontrollgruppe signifikant gebessert werden konnten (26).

Prävention eines diabetischen Fussyndroms

Patienten mit neurologischen Defiziten haben ein erhöhtes Risiko, ein DFS zu entwickeln. Zur Vorbeugung sollten die Patienten zu folgenden Massnahmen angeleitet werden:

1. tägliche Inspektion der Füsse
2. Tragen von komfortablen, nicht zu engen Schuhen (bei Bedarf sind die Patienten mit Diabeteschutzschuhen mit Weichpolstersohle, ggf. mit orthopädischer Schuhzurichtung, zu versorgen)
3. regelmässige Fusspflege unter Vermeidung von spitzen und scharfen Gegenständen
4. zeitnahe Vorstellung, sobald Wunden entstehen.

Bei allen Patienten mit diabetischer Neuropathie sollten, abhängig von der individuellen Krankheitssituation, zumindest halbjährliche Verlaufskontrollen erfolgen. Liegen zusätzlich eine pAVK und/oder Fussdeformitäten vor, werden Kontrollen alle 3 Monate empfohlen (3). Während der COVID-19-Pandemie gewannen laut Expertenkonsensus telemedizinische Arzt-Patienten-Kontakte an Bedeutung, die zum Beispiel für Verlaufskontrollen und die Beurteilung neuropathischer Beschwerden genutzt werden können (1). ▲

PD Dr. Ovidiu Alin Stirban

Asklepios Klinik

D-16547 Birkenwerder

Interessenlage: Der Autor gibt an, Vortragshonorare von Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi und Wörwag Pharma erhalten zu haben.

Dieser Artikel erschien zuerst in «doctors today» am 10 Februar 2022. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

1. Ziegler D et al.: Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;186:109063.
2. Boulton AJ et al.: Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1458-1486.
3. Ziegler D et al.: DDG-Praxisempfehlung Diabetische Neuropathie. Aktualisierte Version 2018. *Diabetologie.* 2018;13 (Suppl 2):S230-S243.
4. Pop-Busui R et al.: Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136-154.
5. Ziegler D et al.: Current Perspectives in Prediabetic Neuropathy. *Diabetes Stoffw Herz.* 2021;30:36-48.
6. Bongaerts BW et al.: Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1141-1146.
7. Ziegler D et al.; KORA Study Group: Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the

- general population: the KORA S4 survey. *Diabetologia.* 2015;58(5):1118-1128.
8. Wile DJ, Toth C: Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care.* 2010;33(1):156-161.
9. Thornalley PJ et al.: High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia.* 2007;50(10):2164-2170.
10. Page GL et al.: Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *Int J Clin Pract.* 2011;65(6):684-690.
11. Gorson KC, Ropper AH: Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(3):354-358.
12. Ziegler D et al.: High prevalence of diagnosed and undiagnosed polyneuropathy in subjects with and without diabetes participating in a nationwide educational initiative (PROTECT study). *J Diabetes Complications.* 2015;29(8):998-1002.
13. Ziegler D et al.: Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;139:147-154.
14. Meisinger C et al.: Neuropathic pain is not adequately treated in the older general population: Results from the KORA F4 survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(7):806-814.
15. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM et al.: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-986.
16. Look AHEAD Research Group: Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *Diabetologia.* 2017;60(6):980-988.
17. Smith AG et al.: Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1294-1299.
18. Ziegler D et al.: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004;21(2):114-121.
19. Ziegler D et al.: Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care.* 2006;29(11):2365-2370.
20. Ziegler D et al.: Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2054-2060.
21. Schreeb KH et al.: Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;52(4):319-320.
22. Stracke H et al.: Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116(10):600-605.
23. Haupt E et al.: Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy: a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005;43(2):71-77.
24. Stirban O et al.; Neurodiab 2016 (unveröffentlicht)
25. Ziegler D et al.: Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig.* 2021;12(4):464-475.
26. Didangelos T et al.: Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2021;13(2):395.
27. Nationale Versorgungsleitlinie «Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter», 1. Auflage, 2011, Version 5, AWMF-Register-Nr.: nvl-001e.